Aus dem Pharmakolog. Institut der Vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg. — Direktor: Prof. Dr. M. Kochmann.

Über die Abhängigkeit der Fieberwirkung von der Gabengröße bei Sufrogel und einigen Proteinkörperpräparaten.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg.

Vorgelegt von

WOLFGANG ECKHARDT

Med. Prakt.

aus Sangerhausen.

HALLE-SAALE

Buchdruckerei C. F. Rode & Sohn

1933.

Dekan: Prof. Dr. Wätjen
Referent: Prof. Dr. Kochmann

„Meinen Eltern in Dankbarkeit“

Wenn auf dem Gebiete der unspezifischen Reiztherapie ein gewisser Stillstand eingetreten ist, so liegt das wohl daran, daß die theoretische Forschung noch keine vollbefriedigenden Ergebnisse erzielt hat und in praktischer Hinsicht sich nicht überall die großen Erfolge einstellten, auf die man gehofft hatte.

Wenn es auch feststeht, daß der nach parenteraler Einverleibung artfremden Eiweißes schlagartig auftretende Abbau wirksame Stoffe entstehen läßt — ob aus dem einverleibten oder körpereigenen Eiweiß ist noch ungewiß —, so weiß man doch nichts Sicheres über den Angriffspunkt dieser wirksamen Körper. Auch über die Dosierung beim Kranken ist man sich im allgemeinen noch nicht ganz im klaren, da man mit demselben Präparat in gleicher Gabe außerordentlich verschiedene Wirkungen hervorrufen kann, und die Wirkungsintensität ist auch zweifellos verschieden, je nachdem man die gleiche Gabe bei demselben Organismus nur einmal oder wiederholt verabfolgt. Deshalb lassen sich für gewöhnlich allgemeine Reaktionen und Herdreaktionen nicht vorausbestimmen. Es ist noch durchaus fraglich, ob die Größe der Gabe überhaupt im Zusammenhang mit der Größe des Wirkungsgrades steht. Wenn auch zweifellos die Fieberreaktion nicht allein der Maßstab für die Wirkung ist, so ist sie doch als Ausdruck einer allgemeinen Reaktion von größter Wichtigkeit, und aus diesem Grunde ist es möglich, den Zusammenhang zwischen Gabengröße und Intensität der Wirkung an dem Fieber zu ermessen.

Von diesem Gesichtspunkt aus habe ich mich der Aufgabe, die mir Herr Professor *Kochmann* gestellt hat, unterzogen und habe in einer ersten Versuchsreihe den Einfluß der Gabengröße auf den Wirkungsgrad

bei einmaliger Darreichung und in einer weiteren Versuchsreihe den Einfluß der Gabe und deren Wirkungsverschiebungen bei wiederholter Verabreichung experimentell zu prüfen versucht.

Von den Proteinkörperpräparaten[1] untersuchte ich folgende:

1. Caseosan, eine 5% Caseinlösung.
2. Novoprotin, eine krystallisierte Pflanzeneiweißlösung.
3. Aolan, eine keim- und toxinfreie Milcheiweißlösung.
4. Hypertherman, eine Fettmilchlösung mit Coli-Vaccine von auf Milch gezüchteten saprophytischen Bakterien eines Coli-Stamm.
5. Phenol-freies Pferdeserum.
6. Phenol-freies Diphtherieserum mit ungefähr 200 Einheiten.

In meine Untersuchungen habe ich außerdem das Sufrogel mit 0,3% kolloidalem Schwefel in Gelatine miteinbezogen, das nach den klinischen Erfahrungen eine den Proteinkörpern ähnliche Wirkung entfalten kann. Wichtig erschien mir zu untersuchen, ob gerade beim Sufrogel der Schwefel allein die Fieberwirkung hervorruft oder ob vielleicht das Schutzkolloid des Sufrogels, eine Gelatinelösung, eine proteinkörperähnliche Wirkung besitzt. Ich habe deshalb das mir von der Chemischen Fabrik Heyden, Radebeul-Dresden, auf meine Bitte zur Verfügung gestellte Schutzkolloid (Präparat 1215) für meine Untersuchungen mitverwendet, daneben aber auch eine 0,3%ige Schwefel-Suspension in Olivenöl zum Vergleich auf seine Wirkungen geprüft.

Über das Ergebnis meiner Arbeit möchte ich kurz berichten.

Methodik.

Zu meinen Versuchen verwendete ich Meerschweinchen, die nach *Matthes* gegenüber Kaninchen und Hunden leichter auf Proteinkörper fiebern, und zwar Tiere beiderlei Geschlechts; gravide Weibchen schaltete ich selbstverständlich aus. Die Tiere hielt ich in Käfigen bei gleichmäßiger Zimmertemperatur und bei der im hiesigen Institut üblichen Fütterung von Hafer, Heu und Rüben. Zur Fiebermessung benutzte ich ein gewöhnliches Fieberthermometer, das ich nach vorheriger Einfettung mit Vaseline in den After einführte, wobei ich besonders darauf achtete, daß das Thermometer immer bis zu einer bestimmten Marke eingeführt wurde, weil man sonst ungleichmäßige Ergebnisse bekommt. Besondere Vorsicht mußte auf das Einführen des Thermometers gelegt werden, um Verletzungen des Darmes zu vermeiden. Bei normalen Tieren und im Hauptversuch vor der Injektion nahm ich die Messungen fünfmal am Tage vor. Nach der Einspritzung habe ich zunächst stündlich und am folgenden Tage zweistündlich bis zum Abklingen des Fiebers gemessen.

Sufrogel und Caseosan habe ich bei der ersten Einspritzung subcutan verabreicht, wobei ich auf strengste Asepsis geachtet habe. Nach

[1] Den die Präparate herstellenden Fabriken sei für kostenlose Überlassung der verbindlichste Dank ausgesprochen.

Entfernung der Haare und gründlicher Reinigung der Haut habe ich das Präparat unter die Haut des Rückens gespritzt. Alle anderen Präparate und auch das Sufrogel und Caseosan bei der zweiten Injektion spritzte ich intragluteal, weil ich eine bessere Resorption erhoffte. Hier ging ich ebenfalls streng aseptisch vor und säuberte die Einstichstelle gründlichst vor der Injektion. Injiziert habe ich in steigenden Dosen, und zwar beim Sufrogel und Caseosan von 0,3 ccm bis zu 3,0 ccm ansteigend. Bei den übrigen Präparaten gab ich je 1,0, 2,0 und 3,0 ccm. Die Gaben verstehen sich durchgehend auf 300 g Tier.

Ging während der Versuchsdauer oder nach dem Versuch ein Tier zu Grunde, so nahm ich anschließend die Obduktion vor, um nach Möglichkeit die Todesursache festzustellen. Kranke Tiere wurden ausgeschieden und sind bei der Zusammenfassung meiner Versuche nicht mitverwertet.

Ergebnisse.

1. Normale Verhältnisse.

Um zunächst einmal über den normalen Temperaturverlauf des Meerschweinchens bei meinen Versuchsbedingungen ein möglichst klares Bild

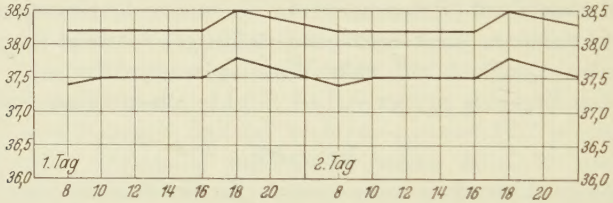

Abb. 1. Normalstreifen, Feld zwischen mittlerer maximaler und minimaler Tagestemperatur von 5 Meerschweinchen.

zu bekommen, habe ich fünf Tiere täglich je fünfmal längere Zeit gemessen. Ich erhielt auf diese Weise eine größere Zahl von Temperaturwerten, die mir Aufschluß gaben über die schon normalerweise zu erwartenden Temperaturschwankungen, und die ich, um von den Zufälligkeiten der Einzelmessungen möglichst unabhängig zu werden, statistisch verarbeitete. Ich ging dabei in der Weise vor, daß ich durch Berechnung von Mittelwerten einerseits eine Tageskurve der mittleren Maximaltemperaturen, andererseits eine Tageskurve der mittleren Minimaltemperaturen bildete, und ich bekam so zwei fast parallel verlaufende Kurven, die, wie die obenstehende Abbildung zeigt, ein bandförmiges Feld („Normalstreifen") in sich einschließen, welches in seiner Breite das Ausmaß der durchschnittlichen normalen Streuung anzeigt.

Beide Kurven zeigen am Morgen eine geringe Senkung der Temperaturen, dann einen gleichmäßigen Verlauf, und gegen Abend eine Steigerung um ungefähr 0,3°, ein Verlauf, der den Verhältnissen beim Menschen sehr ähnlich ist.

II. Verlauf der Fieberreaktion bei einmaliger Darreichung der unspezifischen Eiweißpräparate.

Nachdem ich mir über die normalen Verhältnisse Klarheit geschaffen hatte, habe ich die obengenannten Präparate zunächst je einmal in verschiedenen Dosen den Tieren injiziert und dabei versucht, festzustellen, ob sich irgendwelche gesetzmäßigen Abhängigkeiten zwischen Dosierung und Fieberwirkung ergeben.

Tabelle I.

Präparat	Nummer	Geschlecht	1. Injektion					2. Injektion					$\frac{T_2}{T_1}$	$M_2 - M_1$	$tm_2 - tm_1$
			Gewicht	Dosis auf 300 g	Fieberdauer T_1	Fiebermaximum M_2	Entwicklungszeit für M tm_1	Gewicht	Dosis auf 300 g	Fieberdauer T_2	Fiebermaximum M_2	Entwicklungszeit für M tm_2			
Sufrogel	1	♂	460	0,3	$8^1/_2$	6,2	3	—	—	—	—	—	—		
	2	♂	415	0,8	$4^1/_2$	0,1	17	—	—	—	—	—	—		
	3	♂	375	1,0	41	0,7	$2^1/_2$	370	1,0	52	0,8	11	1,27	+ 0,1	+ $8^1/_2$
	4	♂	470	1,2	43	0,6	$1^1/_2$	—	—	—	—	—	—		
	5	♂	360	1,4	65	1,6	20	—	—	—	—	—	—		
	6	♂	280	1,5	53	1,4	25	280	1,5	84	0,9	25	1,58	— 0,5	± 0
	7	♂	315	2,0	56	1,5	26	340	2,0	59	1,1	29	1,05	— 0,3	+ 3
	8	♂	300	2,5	60	0,9	25	320	2,5	86	1,5	29	1,43	+ 0,6	+ 4
	9	♂	380	3,0	14	0,4	33	340	3,0	68	2,0	27	4,85	+ 1,6	— 6
Schutzkolloid (Präp. 1215)	1	♂	335	1,0	$28^1/_2$	0,6	$3^1/_2$	330	1,0	$26^1/_2$	1,1	$6^1/_2$	0,93	+ 0,5	+ 3
	2	♂	320	2,0	57	1,2	$3^1/_2$	260	2,0	56	0,3	$33^1/_2$	0,98	— 0,9	+30
	3	♂	530	3,0	41	1,3	$3^1/_2$	510	3,0	29	0,7	$22^1/_2$	0,73	— 0,6	+19
S. in Olivenöl	1	♂	325	1,0	kein Fieber			335	1,0	27	0,5	$3^1/_2$	—		
	2	♂	270	2,0	84	0,9	30	250	2,0	?	1,5	26	—		
	3	♂	340	3,0	84	0,5	30	340	3,0	?	0,9	27	—		
Caseosan	1	♀	785	0,3	kein Fieber			730	1,0	$21^1/_2$	0,5	$5^1/_2$	—		
	2	♂	320	0,6	$5^1/_2$	0,4	2	320	1,5	28	0,7	$6^1/_2$	5,09	+ 0,3	+ $4^1/_2$
	3	♂	270	0,9	57	0,7	3	290	2,0	31	0,9	$6^1/_2$	0,54	+ 0,2	+ $3^1/_2$
	4	♂	360	1,2	$61^1/_2$	0,7	4	360	2,5	35	0,8	$6^1/_2$	0,57	+ 0,1	+ $2^1/_2$
	5	♀	300	1,5	$67^1/_2$	1,0	$27^1/_2$	310	3,0	76	0,9	$4^1/_2$	1,12	— 0,1	—23

Zur Grundlage für die Bewertung benutzte ich dabei das eben beschriebene Temperaturdiagramm, das über die normale Streuung unterrichtet, und zwar verwandte ich es in der Weise, daß ich mir von dem „Normalstreifen" eine Schablone herstellte und diese mit jeder von mir ermittelten Fieberkurve in Hinsicht auf Tageszeit und Temperaturhöhe zur Deckung brachte und dann feststellte, ob nach der Einspritzung die gemessenen Temperaturen über die normalen Höchsttemperaturen, die die Schablone des „Normalstreifens" angibt, hinausgingen. Die Abhängigkeit der beobachteten Fieberreaktion von der Gabengröße habe ich dann unter vier Gesichtspunkten geprüft:

1. *Latenzzeit.* Hierunter wollen wir die Zeit verstehen, die von der Injektion bis zu Beginn des Fiebers, also bis zur ersten Erhebung über den „Normalstreifen" vergeht.

2. *Fieberdauer.* Sie ist in den Tabellen mit T bezeichnet und bedeutet die Zeit, die vom ersten Erheben der Fieberkurve über den „Normalstreifen" bis zum endgültigen Abstieg gemessen wurde.

3. *Fiebermaximum.* Sie ist in den Tabellen mit M bezeichnet und ergibt sich aus dem Abstand der höchsten Fieberzacke vom „Normalstreifen".

Tabelle 2.

Präparat	Nummer	Geschlecht	1. Injektion					2. Injektion					$\frac{T_2}{T_1}$	$M_2 - M_1$	$tm_2 - tm_1$
			Gewicht	Dosis auf 200 g	Fieberdauer T_1	Fiebermaximum M_1	Entwicklungszeit für M tm_1	Gewicht	Dosis auf 300 g	Fieberdauer T_2	Fiebermaximum M_2	Entwicklungszeit für M tm_2			
Aolan	1	♀	250	1,0	59	0,6	1	240	1,0	24	0,5	$5^1/_2$	0,40	$-0,1$	$+ 4^1/_2$
	2	♀	390	2,0	59	0,8	4	300	2,0	24	0,8	$5^1/_2$	0,40	$\pm 0,0$	$+ 1^1/_2$
	3	♂♀	440	3,0	7	0,2	29	415	3,0	4	0,6	$3^1/_2$	0,57	$+ 0,4$	$-25^1/_2$
Novo-protin	1	♂	290	1,0	kein Fieber			310	1,0	4	0,4	$2^1/_2$	—		
	2	♂	275	2,0	29	0,3	25	280	2,0	über 37	0,6	$2^1/_2$	über 1,27	$+ 0,3$	$-22^1/_2$
	3	♂	425	3,0	34	0,8	$4^1/_2$	390	3,0	über 37	0,8	$3^1/_2$	über 1,08	$\pm 0,0$	$- 1$
Hyper-therman	1	♀	240	1,0	über 60	1,8	2	—	—	—	—	—	—		
	2	♂	420	2,0	über 60	2,9	4	—	—	—	—	—	—		
	3	♀	420	3,0	über 60	1,9	4	—	—	—	—	—	—		
Di.-Serum	1	♂	270	1,0	38	0,7	$3^1/_2$	300	1,0	über 86	0,9	$3^1/_2$	über 2,26	$+ 0,2$	± 0
	2	♂	270	2,0	kein Fieber			300	2,0	52	1,5	$11^1/_2$	—		
	3	♂	275	3,0	28	0,4	25	300	3,0	über 86	1,1	$9^1/_2$	über 3,07	$+ 0,7$	$-15^1/_2$
Pferde-serum	1	♂	325	1,0	29	0,5	$27^1/_2$	335	1,0	über 86	1,5	$4^1/_2$	über 2,96	$+ 1,0$	-23
	2	♂	270	2,0	32	0,8	$5^1/_2$	250	2,0	über 86	1,6	$4^1/_2$	über 2,68	$+ 0,8$	$- 1$
	3	♂	340	3,0	4	0,2	28	340	3,0	über 86	1,5	$27^1/_2$	über 21,5	$+ 1,3$	$-^1/_2$

4. *Entwicklungszeit dieses Fiebermaximums.* tm bedeutet die Zeit, die das Maximum zu seiner Ausbildung benötigt, gemessen vom Zeitpunkt der Einspritzung an.

Betrachten wir nun unsere Tabellen unter diesen vier eben genannten Gesichtspunkten, so finden wir hinsichtlich der Latenzzeit die einfachsten Verhältnisse, insofern, als sich bei keinem der von uns untersuchten

Präparate ein Anhaltspunkt für die Abhängigkeit der Latenzzeit von der Dosierung ergab; auch bei großen Dosen bleibt die Latenzzeit von durchschnittlich 1—2 Stunden unverkürzt. Die Unterschiede von Präparat zu Präparat scheinen auch nicht groß zu sein, vielleicht mit Ausnahme des Hyperthermans, bei dem in allen Versuchen die Fieberreaktion nahezu sofort eintrat. Da sich Gesetzmäßigkeiten im Verhältnis zur Dosierung nicht ergaben, ist die Latenzzeit in den Tabellen ausgelassen worden.

Wesentlich andere Verhältnisse ergeben sich, wenn man die Fieberdauer, T, untersucht. Hier zeigt sich bei einer ganzen Reihe von Präparaten eine deutliche Abhängigkeit der Fieberdauer von der Gabengröße, in dem Sinne, daß mit steigenden Gaben die Dauer zunimmt, bis bei einer oberen Grenze anscheinend ein Maximum erreicht ist. Wie die Tabelle zeigt, ist diese Abhängigkeit erstens beim Sufrogel vorhanden, ein Befund, der bei der großen Zahl der hier angestellten Versuche besonders ins Gewicht fällt; daneben zeigen aber auch Caseosan, Novoprotin und das Schutzkolloid des Sufrogels (Präparat 1215) dieselbe Gesetzmäßigkeit. Weniger deutlich ist die Erscheinung bei dem Rest der Präparate. Doch muß man berücksichtigen, daß bei der verhältnismäßig geringen Versuchszahl hier teilweise vielleicht nur Dosen verwendet wurden, die sämtlich geeignet waren, eine maximale Fieberreaktion auszulösen; besonders nahe liegt dieser Verdacht bei dem Hypertherman, bei dem in allen Dosen, wie die Tabelle zeigt, ein über 60 stündiges Fieber bestand.

Auch zwischen Fiebermaximum, M, und Gabengröße sind die Beziehungen unverkennbar. Betrachten wir die dritte Spalte der Tabelle, so ergibt sich, daß mit steigender Gabe neben der Fieberdauer auch das Fiebermaximum ansteigt, und zwar ist in erster Linie auch hier wieder das Sufrogel anzuführen. Dieselbe Erscheinung ist außerdem bei dem Schutzkolloid des Sufrogels (Präparat 1215), Caseosan und Novoprotin bemerkbar. Auch hier scheinen die Verhältnisse so zu liegen, daß von einer gewissen Gabengröße an alle Dosen Maximalwirkung hervorrufen. Bei einigen anderen Präparaten, besonders beim Hypertherman, scheinen in bezug auf das Fiebermaximum die hier verwendeten Gabengrößen schon eine maximale Fieberreaktion ausgelöst zu haben.

Ob die Gabengröße bei einmaliger Darreichung auch auf die Entwicklungszeit des Fiebermaximums, tm, von Einfluß ist, möchten wir auf Grund unserer Versuche nicht mit Sicherheit entscheiden. Bei einigen Präparaten, wie bei Sufrogel, Caseosan, Aolan und Hypertherman, scheint eine zunehmende Verzögerung bei vermehrter Gabengröße vorhanden zu sein. Daneben stehen aber einige Präparate, so das Schutzkolloid des Sufrogels (Präparat 1215), Schwefel in Olivenöl und Novoprotin, die in allen Gabengrößen die gleiche Entwicklungszeit oder sogar eine Verkürzung zeigen, so daß die Frage offen bleiben muß.

Was die absoluten Gabengrößen anbelangt, so geht aus den obigen Resultaten deutlich hervor, daß die maximale Fieberreaktion bei den einzelnen Präparaten mit verschiedenen Gabengrößen erreicht wird (Firstwert im Sinne *Löwes*). Bei manchen Präparaten, so besonders beim Hypertherman, tritt die maximale Fieberreaktion schon bei sehr geringen Dosen auf. Auch der Schwellenwert ist bei den Präparaten verschieden. So ist in erster Linie beim Sufrogel, dann beim Schutzkolloid des Sufrogels (Präparat 1215), Aolan und Hypertherman schon bei geringen Dosen eine deutliche Fieberwirkung vorhanden, während Caseosan und besonders Novoprotin erst eine Fieberwirkung nach höheren Gabengrößen, jedenfalls bei diesen Versuchen erst über 0,5 ccm erzeugen.

III. Einfluß wiederholter Darreichung auf das Wirkungsbild.

Nachdem ich in einer ersten Versuchsreihe die Wirkung einmaliger Gaben auf den Fieberverlauf untersucht habe, entstand die Frage, ob sich das Bild der Fieberreaktion bei wiederholter Verabreichung ändert. Ich ging dabei so vor, daß nach völligem Abfiebern der Tiere und nach einem Zwischenraum von mindestens 8 Tagen denselben Tieren die gleiche Dosis zum zweiten Male intragluteal injiziert und dann der Fieberverlauf in genau der gleichen Weise wie das erste Mal verfolgt wurde.

Wenn hier die gefundenen Werte nach den obengenannten vier Gesichtspunkten wieder einzeln betrachtet werden, so ist die Latenzzeit in ihrem Verhalten ähnlich wie nach der ersten Injektion, d. h., sie zeigt auch hier keine Abhängigkeit von der Dosierung. Vielleicht ist aber die Latenzzeit als solche im Gegensatz zu den Werten nach der ersten Injektion bei einigen Präparaten etwas verkürzt, wie z. B. beim Sufrogel, wo die Fieberreaktion in den meisten Fällen sofort nach der Injektion auftrat, doch bleibt es nach den Versuchsergebnissen zweifelhaft, ob man es wirklich mit einer allgemein gültigen Erscheinung zu tun hat.

Bei der Fieberdauer ist nach der zweiten Injektion die Beziehung zur Dosierung weniger deutlich als in der ersten Versuchsreihe. Die Abhängigkeit von der Gabengröße ist nur beim Caseosan und Novoprotin klar sichtbar. Daß die Abhängigkeit nicht augenfälliger in die Erscheinung tritt, ist aber vermutlich darauf zurückzuführen, daß die Fieberdauer absolut genommen deutlich größer ist als nach der ersten Injektion, wodurch die verabreichten Gaben größtenteils schon in die Maximalwirkung hineinfallen. Man findet fast durchweg erhöhte Werte nicht nur beim Sufrogel, sondern auch beim Caseosan, Novoprotin und bei den nativen Eiweißpräparaten Pferdeserum und Diphtherieserum. Nur bei dem Schutzkolloid des Sufrogels (Präparat 1215) sind die Zahlen gleichgeblieben, und als einzige Ausnahme mit abgekürzter Fieberdauer ist Aolan zu verbuchen.

Beim Fiebermaximum ist die Beziehung zur Gabengröße auch bei der zweimaligen Injektion deutlich geblieben. Hier ist eine unverkennbare

Steigerung des Fiebermaximums mit der vermehrten Gabengröße vorhanden. Vergleicht man die Werte mit denen nach der ersten Darreichung, so findet man genau wie bei der Fieberdauer durchweg höhere Werte. Besonders ins Auge fällt diese Tatsache erstens bei Sufrogel, Caseosan, Aolan und Novoprotin und dann bei den nativen Eiweißkörpern.

Was die Entwicklungszeit des Fiebermaximums anbetrifft, so scheinen nach der zweiten Darreichung die Beziehungen zur Gabengröße etwas deutlicher wie nach der ersten Injektion, anscheinend wirkt sich die Abhängigkeit auch hier in einer Hinauszögerung des Fiebermaximums mit steigender Gabengröße aus. Beim Vergleich mit den Werten der ersten Darreichung ist die Entwicklungszeit des Fiebermaximums nicht, wie man nach der hinsichtlich Höhe und Dauer durchweg stärkeren Fieberreaktion hätte vermuten können, verkürzt, sondern in einigen Fällen, so bei Caseosan, Sufrogel und dem Schutzkolloid des Sufrogels (Präparat 1215) sogar unverkennbar hinausgezögert. Das braucht aber nicht zu bedeuten, daß der Organismus bei wiederholter Einverleibung träger reagiert; es findet vermutlich eine recht einfache Erklärung in dem absolut gestiegenen Fiebermaximum.

Die Werte nach der zweiten Darreichung von Schwefel in Olivenöl ließen sich vergleichend nur mit Vorsicht verwerten, da nach der Darreichung an den Injektionsstellen stark eiternde Nekrosen auftraten, die eine langanhaltende Fieberreaktion hervorriefen. *Macky* beschreibt diese Tatsache auch. Er erklärt dementsprechend die nach der Darreichung von Schwefel in Olivenöl entstandene Fieberreaktion mit dem Eiweißzerfall des körpereigenen Eiweißes, hervorgerufen durch die Wirkung und Reizung des Schwefels, also auch mit einer Proteinkörperreaktion.

Eine weitere Verstärkung der Fieberreaktion erkennt man auch in dem Verhalten der Schwellenwerte nach der zweiten Darreichung. Sämtliche Präparate zeigen schon nach der kleinsten Dosis eine Fieberreaktion, vor allem auch die Präparate, die nach der ersten Injektion mit derselben Dosis noch nicht die geringste pyrogene Wirkung aufwiesen.

Erörterung der Versuchsergebnisse.

Betrachtet man das Gesamtergebnis der geschilderten Versuche noch einmal im Zusammenhang, so ergibt sich erstens, daß die Proteinkörper grundsätzlich keine Sonderstellung unter den übrigen Arzneigruppen einnehmen, insofern, als auch bei ihnen eine Abhängigkeit zwischen Gabengröße und Wirkungsbild bei Verwendung eines größeren Tiermaterials erkennbar wird. Sie läßt sich sowohl hinsichtlich der Fieberdauer wie der Fieberhöhe aus den mitgeteilten Versuchsreihen entnehmen.

Wie sich aus den beschriebenen Versuchen aber weiter entnehmen läßt, unterschieden sich im übrigen die Proteinkörper in zwei Punkten

doch recht wesentlich von den meisten übrigen Arzneigruppen; und zwar äußert sich dies einmal darin, daß bei wiederholter Darreichung eine starke Wirkungssteigerung zu Tage tritt. Sie zeigt sich in den Versuchen nicht nur darin, daß Fieberhöhe und Fieberdauer bei zweimaliger Injektion der gleichen Dosis stark in die Höhe gehen, sondern auch darin, daß die Schwellenwerte herabgesetzt sind; vielleicht sind daneben auch die Latenzzeiten verkürzt. Es findet mit anderen Worten eine erhebliche Sensibilisierung des Organismus statt.

Die zweite auffällige Erscheinung, die sich als charakteristisch für unsere Arzneigruppe aus dem vorliegenden Versuchsmaterial ergibt, ist die Tatsache, daß riesige Schwankungen in der individuellen Reaktion auf gleiche Dosen vorhanden sind. Sie zeigt sich in unseren Tabellen in dem Umstand, daß häufig Einzelwerte in den mit wachsenden Dosen steigenden Zahlen für Fieberhöhe und Fieberdauer außerordentlich aus dem Rahmen fallen.

Was die Ursachen der Sensibilisierung und der hochgradigen individuellen Reaktionseigentümlichkeiten anbelangt, so läßt sich hierüber aus unseren Versuchen nichts entnehmen, und auch die Literatur kann eine sichere Antwort nicht geben, da die chemische Natur der wirksamen Substanzen noch unbekannt ist. Nach *Freund*, *Nonnenbruch* und anderen Forschern stellt die Proteinkörperwirkung eine Veränderung des intermediären Stoffwechsels dar, hervorgerufen durch eine Zuführung blutfremder Stoffe in den Kreislauf, die im Organismus einen Zellabbau bewirken. In diesem selbst ist die Quelle der Giftentstehung im Organismus zu suchen. Nach *Freund* entstehen durch den Zellabbau im Körper selbst Zwischenprodukte, die, im Blute kreisend, eine spezifische Giftwirkung besitzen. *Freund* hat sie „Zellzerfallshormone" genannt. Da nun bei dem Zellzerfall neben dem Eiweiß auch Lipoid zum Abbau kommt, so muß man wohl mit den proteinogenen Intermediärprodukten auch solche der Lipoide mit in Betracht ziehen.

Diese Substanzen besitzen nun, wofür auch die Fieberreaktion spricht, eine besondere Wirkung auf das vegetative Nervensystem, wobei nach *Freund* durch eine gesteigerte Erregbarkeit des Wärmezentrums im Zwischenhirn vor allem durch Substanzen, die vornehmlich aus Zellzerfallsprodukten stammen, eine Temperatursteigerung hervorgerufen wird. Das Fieberzentrum stellt ein vegetatives Zentrum dar, das vom Vagus und Sympathicus gesteuert wird und die Verbrennung im Körper reguliert. Seine Beeinflussung durch die Proteinkörper könnte nun direkt durch die „Zellzerfallshormone" erfolgen, oder durch ein synergetisches Zusammenwirken mit anderen am Wärmezentrum pharmakologisch wirksamen Substanzen.

Nach der ersten Injektion findet im Organismus eine Umstimmung statt, und man könnte annehmen, daß der Gesamtorganismus so sensibilisiert wäre, daß bei wiederholter Reizung des Wärmeregulations-

zentrums die Erregbarkeit gesteigert werden könnte. Der Organismus bleibt also nach einer Proteinkörperbehandlung in einem allgemein veränderten Zustand zurück, der meßbare Abweichungen von der normalen Reaktion seiner Einzelfunktion zeigt, deren Träger das Blut zu sein scheint.

Ähnliche Abweichungen werden auch durch andere Reizzustände wie Krankheiten, besonders Infektionskrankheiten, intensive Sonnenbestrahlung und anderen von der Norm abweichenden Zuständen in dem Organismus hervorgerufen. Es ist eine Steigerung von Vorgängen, in denen wir Abwehrvorgänge vor uns zu haben glauben. Nach *Schittenhelm* besteht eine „allgemeine biologische Reaktionsform des Organismus", wobei Veränderungen im Blut nachweisbar sind, bei denen es sich hauptsächlich um einen gesteigerten Stoffumsatz handelt.

Man muß nun bei der Proteinkörpertherapie, bei der es sich auch um die obengeschilderten Vorgänge handelt, damit rechnen, daß bei dem zu behandelnden Kranken in seinem Organismus schon Veränderungen in dieser Richtung vorausgegangen sind, die man eigentlich durch die Behandlung erst erzielen will, und von denen der therapeutische Effekt weitgehend abhängig ist, wovon auch andererseits die Frage einer günstigen Dosierung abhängt. Die Frage der Dosierung wird auch weiterhin bei der Proteinkörpertherapie die größten Schwierigkeiten machen, bis man durch genaue Beobachtungen und Erfahrungen über die Beziehungen zwischen den Veränderungen im Blut und der pyrogenen Wirkung Art und Stärke der Reaktion festgelegt hat und dann im Verein mit der obenbeschriebenen vorhandenen Abhängigkeit der pyrogenen Wirkung von der Gabengröße bei den einzelnen Präparaten von Fall zu Fall eine genauere Dosierung vornehmen kann, die unliebsame Überraraschungen ausschaltet.

Um zum Schluß noch mit ein paar Worten auf das Sufrogel einzugehen, das ich in meine Untersuchungen einbezog, so ergibt sich aus den mitgeteilten Daten, daß die pyrogene Wirkung des Schutzkolloides des Sufrogels (Präparat 1215) schon für sich allein recht beträchtlich ist, und zwar bleibt die Reaktion bei den einzelnen Gabengrößen nur um ein geringes hinter der Fieberreaktion bei denselben Gabengrößen des Sufrogels zurück. Die Fieberwirkung des Schwefels, in Olivenöl suspendiert, kann man wohl weniger auf eine direkte Schwefelwirkung zurückführen, als vielmehr auf eine Reizwirkung, die durch den starken Zerfall des körpereigenen Eiweißes hervorgerufen wird, der wiederum bei der mengengroßen Injektion durch die lokale Schädigung, verbunden mit einer Nekrose, entstanden ist. Dies wurde, wie ich oben schon ausführte, auch von *Macky* beschrieben, und stimmt auch mit den Auslegungen *Schlesingers* überein, der sagt, daß eine parenterale Einverleibung von Schwefel keine nennenswerte Fieberreaktion hervorruft und die febrilen

Erscheinungen vielmehr auf die Suspensionsmittel zu beziehen seien. Die Sufrogel-Therapie ist also der Proteinkörpertherapie sehr ähnlich und unterscheidet sich nur insofern, daß noch der therapeutische Effekt des Schwefels mit seiner spezifischen Wirkung hinzukommt, der einerseits nach *Schlesinger* auf einer Wirkung von Schwefelwasserstoff zu beruhen scheint, der sich bei Einverleibung von elementarem Schwefel im Organismus bildet, was auch schon *Rösing*, *Heffter* und andere Autoren feststellen konnten. Andererseits scheinen aber auch Polysulfide mitzuwirken, die nach *Hottinger* bei Gegenwart von Schwefelwasserstoff im Organismus sich bilden und in den Kreislauf übergehen. Vielleicht ist es auch eine Wirkung des Glutathions, eines Tripeptides aus Glykokoll, Glutaminsäure und Cystein, das als „Wasserstoffüberträger" für die Oxydationsprozesse im Organismus von großer Bedeutung zu sein scheint. Die Wirkung des Schwefels ruft im Organismus eine quantitative und qualitative Veränderung des Eiweißstoffwechsels, ebenso des Wasser- und Mineralstoffwechsels hervor, verbunden mit einer besonders spezifischen Wirkung auf die Beschaffenheit des Gelenkknorpels, die wohl in der Therapie bei den verschiedensten Gelenkerkrankungen sein größtes Anwendungsgebiet darstellt (vgl. *H. Schulz*).

Zusammenfassung.

Die Fieberwirkung einer Reihe von Proteinkörpern wird in ihrer Abhängigkeit von Art und Höhe der Dosierung an einem größeren Tiermaterial experimentell untersucht. Die wesentlichen Ergebnisse sind folgende:

1. Die Fieberwirkung ist von der Gabengröße abhängig. Fieberhöhe und Fieberdauer nehmen mit steigenden Dosen bis zu einem Maximum zu.

2. Die Fieberwirkung ist von der Gabenhäufigkeit abhängig. Bei wiederholter Darreichung rufen gleiche Dosen eine Steigerung von Fieberhöhe und Fieberdauer hervor. Die Schwellenwerte sind gesenkt.

3. Unbeschadet der grundsätzlichen Abhängigkeit zwischen Wirkung und Dosierung sind starke individuelle Schwankungen in der Reaktion vorhanden.

4. Vergleichende Untersuchungen zwischen Sufrogel und seinem schwefelfreien Suspensionsmittel zeigen, daß die Fieberwirkung nicht an den Schwefel allein gebunden ist. Andererseits spielt die spezifische Wirkung des Schwefels bei der therapeutischen Anwendung eine Rolle.

Literaturverzeichnis.

Freund: Pharmakologische Probleme der Proteinkörperwirkung. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **119**, 16 (1927) Anhang. — *Haffner:* Über das Wesen der

unspezifischen Therapie. Dtsch. med. Wschr. **1927**, 1718. — *Heffter:* Beiträge zur Pharmakologie des Schwefels. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **51**, 175 (1904). — *Heubner:* Schwefel. Handbuch der experimentellen Pharmakologie von *A. Heffter*, Bd. 3, S. 418. Berlin 1927. — *Hottinger:* Zur Wirkungsweise des Schwefels. Schweiz. med. Wschr. **52**, 418 (1923). — *Macky:* The use of sulphur for the production of fever. Arch. of Neur. **26**, 102 (1931). — *Matthes:* Experimentelle und biologische Grundlagen der Proteinkörpertherapie. Dtsch. med. Wschr. **1927**, 1715. — *Nonnenbruch:* Die physiologischen Grundlagen der Proteinkörpertherapie. Münch. med. Wschr. **1928**, 161. — *Rösing:* Untersuchungen über die Oxydation von Eiweiß in Gegenwart von Schwefel. Inaug.-Diss. Rostock **1891**. — *Schlesinger:* Erweiterung der Indikation für die Schwefeltherapie bei inneren Erkrankungen. Münch. med. Wschr. **1931**, 1300. — *Schulz, H.:* Vorlesungen über Wirkung und Anwendung der unorganischen Arzneistoffe. Leipzig 1907.

Lebenslauf.

Am 6. Dezember 1908 wurde ich, Wolfgang Eckhardt, evangelischer Konfession, als Sohn des prakt. Arztes Dr. Walter Eckhardt und seiner Frau Klara, geb. Rehse in Sangerhausen geboren. Nach 3 Vorschuljahren und 9 Schuljahren an dem Gymnasium in Sangerhausen bestand ich dort am 2. März 1927 meine Reifeprüfung. Anschließend studierte ich 3 Semester in Marburg-Lahn und 2 Semester in Halle (Saale). Hier legte ich nach meinem 5. Semester meine ärztliche Vorprüfung ab. Nach einem weiteren Semester in Marburg-Lahn, einem Semester in Heidelberg und 4 Semestern in Halle (Saale), bestand ich am 20. Dezember 1932 vor der ärztlichen Prüfungskommission in Halle (Saale) mein ärztliches Staatsexamen. Seit dem 15. Januar 1933 bin ich als Medizinalpraktikant an der Städtischen Krankenanstalt in Bautzen.